

## 薬局・ドラッグストアの薬剤師による 薬物乱用頭痛患者の対応

女屋朋美<sup>1,2)</sup>, 石井正和<sup>1)\*</sup>, 加藤大貴<sup>3)</sup>, 木内祐二<sup>4)</sup>,  
笠井英世<sup>3)</sup>, 河村 満<sup>3)</sup>, 清水俊一<sup>1)</sup>

- <sup>1)</sup> 昭和大学薬学部病態生理学教室  
<sup>2)</sup> 群馬大学医学部附属病院薬剤部  
<sup>3)</sup> 昭和大学医学部神経内科学講座  
<sup>4)</sup> 昭和大学薬学部薬学教育推進センター

### 要 旨

薬物乱用頭痛は、片頭痛患者や緊張型頭痛患者がエルゴタミン、トリプタン、オピオイド、鎮痛薬を過剰使用することで合併する。本邦での薬物乱用頭痛患者の多くは、患者が薬局やドラッグストアにて購入した複合鎮痛剤が原因となっている。したがって、薬剤師がOTC (over-the-counter) 薬でのセルフメディケーションで対応できる患者か、病院・診療所への受診勧奨の必要な患者かを判別することが非常に重要である。特に、薬剤師は鎮痛薬を購入しに来店した患者が、薬物乱用頭痛患者あるいはその疑いがあれば、頭痛専門医の受診を勧めるべきである。本稿では、薬物乱用頭痛患者の予防も含めた治療における薬剤師の役割について概説し、さらに薬局やドラッグストアの薬剤師が使用可能な、薬物乱用頭痛合併の予測モデルについて紹介する。

Key Words : 薬物乱用頭痛, 薬剤師, 市販薬

### はじめに

頭痛は日常的な症状であることから、薬局・ドラッグストアで薬剤師が頭痛患者の対応をする機会は多く、その大半は、片頭痛、緊張型頭痛に代表される慢性頭痛の患者である。頭痛による生活への支障が少ない軽症例では、市販の鎮痛薬での治療も可能だが、片頭痛や緊張型頭痛患者のなかには、鎮痛薬の乱用により、薬物乱用頭痛 (medication-overuse headache: MOH) を合併する患者が存在する。MOHは、片頭痛患者において合併することが多く<sup>1,2)</sup>、鎮痛薬が無効となり、過剰に使用することにより慢性的な頭痛を誘発させてしまう頭痛である。再発率も高い<sup>3-5)</sup> ことか

ら難治性の頭痛として知られている。本稿では、MOHの病態、診断、治療について紹介し、さらに、薬局・ドラッグストアの薬剤師に求められるMOH患者への対応について概説する。

### 薬物乱用頭痛とは

慢性連日性頭痛 (chronic daily headache: CDH) は、1日平均4時間以上の頭痛が月に15日以上あり3ヶ月以上続く頭痛である。CDHは一般住民の3~5%に存在すると報告されている<sup>6-8)</sup>。本邦におけるMOHに関する疫学調査は実施されていないが、一般的にMOHはCDHの中で最も多い<sup>6)</sup>。

MOHはもともと頭痛のある人が鎮痛薬やトリプタン製剤を過剰使用することで合併する2次性

頭痛である。関節リウマチのような非頭痛患者が鎮痛薬を連日服用してもMOHを合併することはない<sup>9)</sup>。一般人口におけるMOH頻度は1～2%で、男女比は1:3.5で男性よりも女性に多い<sup>6)</sup>。我々の研究でもMOH患者22名のうち女性は21名、男性は1名と女性患者が多かった(表1)<sup>10)</sup>。DienerとLimmroth<sup>1)</sup>の報告では、MOH合併前の1次性頭痛は、片頭痛が65%、緊張型頭痛が27%、本邦におけるImaiら<sup>2)</sup>の報告でも片頭痛が81%、緊張型頭痛が4%と片頭痛が占める割合が多い。なお、群発頭痛患者も鎮痛薬やトリプタン製剤を服用するが、MOHを合併しにくい<sup>11)</sup>。MOHは原因薬物の服用中止により1～6ヶ月間で70%程度の症例で改善が得られる<sup>12)</sup>。しかし約40%は再び薬物乱用を引き起こすことから難治性の疾患である<sup>3-5)</sup>。

再発をするひとつの要因としてうつ病との関連性も指摘されている。MOHの既往のない片頭痛患者では、うつ病の有病率は2.5%と一般人口の有病率とほぼ同等であったのに対し、MOHでは58.2%と非常に高率であったと報告されている<sup>13)</sup>。Kankiら<sup>14)</sup>の報告でもMOH患者で共存症としてうつ病を有している患者は25%であった。我々の研究でもMOH患者22名のうち8名(36%)でうつ病の既往があり、MOHとうつ病には密接な関係があるようだ(表1)<sup>10)</sup>。

## 原因薬物

本邦でのMOHの原因薬物は市販の鎮痛薬(複合鎮痛薬)が多く、全体の85%を占めている<sup>2)</sup>。その一因として、薬局の薬剤師が頭痛患者に対して安易に鎮痛薬の販売をしていること<sup>15)</sup>、薬局・ドラッグストアにてMOHが疑われる患者にも鎮痛薬を販売していること<sup>16)</sup>が考えられる。市販の鎮痛薬の多くは鎮痛効果を増強するため、無水カフェインを含有しており、この成分による身体的依存がMOH合併へと向かわせる寄与因子だと考えられている<sup>17)</sup>。我々の研究でも同様に市販の鎮痛薬によるMOHが22名中14名(64%)と大半を占めた(表1)<sup>10)</sup>。原因薬物のイブA、セデス、ナロンエース、ヘデクパウダーまたは種類によってはバファリンも無水カフェインを含有した複合鎮痛

薬であり、複合鎮痛薬が原因のMOH患者が多い実態が明らかとなった(表1)。

生活に対する支障が少ない軽症の頭痛では、市販の鎮痛薬で対処可能である。市販の鎮痛薬でも単一成分の鎮痛薬のほうが複合鎮痛薬よりもMOHを起こしにくいので、まずは単一成分の鎮痛薬の選択が勧められる。頭痛によって日常生活や仕事に支障が出る場合あるいは市販の鎮痛薬を月10日以上服用する場合は医師の指導のもとに薬物療法を行う必要がある<sup>18)</sup>。ロキソニンなどの非ステロイド系消炎鎮痛薬や、本邦での合併頻度は少ないが、エルゴタミン製剤やトリプタン製剤もMOHの原因薬物としてあげられる<sup>2,14)</sup>。

海外では1990年から2005年の15年間でトリプタン製剤が原因のMOHが増えてきており、2005年にはMOH全体の22%を占めるまでになった<sup>19)</sup>。2004年のBigalらの報告でもその割合は18%を占めている<sup>20)</sup>。一方、本邦では2007年のImaiらの報告では2.1%<sup>2)</sup>、2008年のKankiらの報告では4.7%<sup>14)</sup>と報告されている。最近の我々の報告では、トリプタン製剤によるMOHは22名中2名(9%)であった<sup>10)</sup>。本邦では欧米諸国に比較しトリプタン製剤の導入が2000年からと歴史が浅いこと<sup>14)</sup>、さらに海外ではトリプタン製剤がスイッチOTC化されていることが、増加の原因と考えられる。本邦でもスイッチOTCの候補薬物として、トリプタン製剤のスマトリプタンとゾルミトリプタンがあげられており<sup>注1)</sup>、今後、スイッチOTC化されれば、トリプタン製剤によるMOHの増加も危惧される。

## 診断基準

国際頭痛分類第2版(ICHD-II)の診断基準では、(1)月に15日以上ある頭痛、(2)治療薬を3ヶ月以上月に複合成分では10日もしくは単一成分では15日以上服用していること、(3)薬物乱用による頭痛の悪化、(4)さらに乱用薬物の中止後、2ヶ月以内に頭痛が消失、または以前のパターンに戻ることでMOHと診断される要件であった<sup>21)</sup>。

注1 上手なセルフメディケーション  
日本OTC医薬 <http://www.jsmi.jp/>

表1. 薬物乱用頭痛を合併した片頭痛患者の背景

症例	年齢	性別	1次性頭痛	うつ病の既往	原因薬物
1	47	女	MO	あり	イブA
2	36	女	MO	あり	レルパックス
3	32	女	MO	なし	バファリン、イブ
4	58	女	MO	なし	バファリン、ロキソニン
5	52	女	MO	なし	ロキソニン
6	35	女	MO	なし	イブ、ナロンエース
7	42	女	MO	なし	バファリン、セデス
8	54	女	MO	なし	ロキソニン、その他処方薬
9	34	女	MO	なし	イブ
10	44	女	MO	あり	ロキソニン
11	45	女	MO	なし	バファリン、セデス
12	38	女	MO	あり	ボルタレン
13	44	女	MO	なし	ナロンエース
14	34	男	MO	あり	セデス
15	27	女	MO	あり	バファリン、ナロンエース、タイレノール
16	30	女	MO	なし	ヘデクパウダー
17	54	女	MO	あり	イブ
18	47	女	MO	なし	ナロンエース
19	28	女	MA	なし	バファリン、ロキソニン
20	32	女	MO	あり	ロキソニン
21	21	女	MO	なし	ロキソニン
22	38	女	MO	なし	カロナール、マクサルト

MA: 前兆のある片頭痛

MO: 前兆のない片頭痛

表2. 薬物乱用頭痛の診断基準

A	頭痛は1ヶ月に15日以上存在する。
B	1種類以上の急性期・対症的治療薬を3ヶ月を超えて定期的に乱用している。 1 3ヶ月以上の期間、定期的に1ヶ月に10日以上エルゴタミン、トリプタン、オピオイド、または複合鎮痛薬を使用している。 2 単一成分の鎮痛薬、あるいは、単一では乱用には該当しないエルゴタミン、トリプタン、オピオイドのいずれかの組み合わせで合計月に15日以上頻度で3ヶ月を超えて使用している。
C	頭痛は薬物乱用により発現したか、著明に悪化している。

しかしこの診断基準では、乱用薬物を中止し2ヶ月以上経過した後でないと診断できず「MOHであった」患者は存在するが、「MOHである」患者は存在しないという現象が生じたため、2006年に付録基準が追加された(表2)<sup>22)</sup>。付録基準では薬物乱用状態があれば診断でき、中止による2ヶ月後の頭痛の改善を要件としなくなった。付録基準によりMOHの診断を下すことがより簡便となり、薬剤師も実際に市販の鎮痛薬を販売する際に、患者の頭痛頻度、治療薬の服用状況、治療薬による頭痛の悪化を確認することでMOHを判別することができる。

## MOHの病態

片頭痛からMOHへの進展機構には不明な点が多いが、CalabresiとCupini<sup>23)</sup>は、そのメカニズムのモデルを提唱している。そのモデルでは薬剤使用が引き金となって、セロトニンを介した疼痛コントロール系の抑制や、報酬効果に関与する脳内ドパミン系の過剰反応が生じ、MOHが合併すると考えられている。

我々は片頭痛患者でMOHを合併する因子を明らかとするため、臨床情報、性格特性、遺伝子多型などの複数の因子の中で、片頭痛の種類、規則的で適量な食事摂取、メチレンテトラヒドロ葉酸

還元酵素の遺伝子多型(MTHFR C677T), ドパミンD2受容体の遺伝子多型(DRD2 C939T)の4つの因子が独立して関与していることを報告した<sup>5)</sup>. それぞれのオッズ比は, 13.375 (前兆のない片頭痛), 5.214 (規則的で適量な食事摂取ができていない), 8.734 (MTHFR T/T型), 17.683 (DRD2 nonT/T型)であった<sup>10)</sup>.

片頭痛患者のうち, MOHを合併する患者の多くは前兆のない片頭痛(migraine without aura: MO)患者であると報告されており<sup>22)</sup>, 我々の研究でも, MOH患者22名中21名がMO患者であった<sup>10)</sup>. また, 片頭痛患者が不規則な食事摂取によりMOHを合併する危険があることがわかった. 不規則な食事摂取により低血糖状態を生じ, 結果, 副腎髄質の活動を高めてアドレナリンを放出し, 血管を収縮させるため, 片頭痛を誘発させることが知られている<sup>24)</sup>. すなわち低血糖状態が, 片頭痛を誘発し, 発作頻度が増加するためMOHを合併する危険が高まると考えた.

MTHFRは, 脳血管疾患の危険因子として知られるホモシステイン代謝に関わる酵素として広く知られているが<sup>25)</sup>, ジヒドロプテリジン還元酵素活性も示し, 神経伝達物質の生合成を行っている可能性も指摘されている<sup>26)</sup>. ジヒドロプテリジン還元酵素は芳香族アミノ酸の水酸化酵素の補酵素であるテトラヒドロピオプテリン(BH4)の再生に関与している酵素である<sup>27)</sup>. MOH群で多かったT/T型は酵素活性が低下していることから<sup>28)</sup>, ジヒドロプテリジン還元酵素活性も低下し, BH4の再生が減少し, セロトニンの生合成も減少する可能性が考えられる. MOH合併に密接に関連しているうつ病にも, MTHFR C939Tが関連しており, C/C型に比べてT/T型でうつ病発症のリスクが高いと報告されている<sup>29,30)</sup>. DRD2 C939T多型は, 片頭痛患者群と比較してMOH患者群ではT/T型よりもnon-T/T型保有者が多い結果となった<sup>10)</sup>. C939T多型はサイレント変異であるが, 他の何らかのドパミン系の遺伝子と連鎖し, MOH合併に関与しているのではないかと考えている. このように我々の研究でもMOHの合併には, セロトニン系とドパミン系の関与が示唆された.

## MOH 合併の予測

片頭痛患者において, MOHを合併する可能性が高い人を予め判別できれば, 過剰な鎮痛薬使用による危険性を患者に伝え, 手厚いセルフメディケーションのサポートや服薬指導が徹底でき, MOHの蔓延を防ぐことができると思われる. これまでに我々は, 片頭痛患者におけるMOH合併予測モデルを, 片頭痛の種類, 規則的で適量な食事摂取, MTHFR C677T, DRD2 C939Tの4つの因子より作成したが, このモデルは遺伝子多型の解析が必要であり, 薬局の窓口で薬剤師が使用する予測モデルとしては簡便ではない. そこで本報では, 先の報告<sup>5)</sup>で単変量解析結果より選択した, 片頭痛の種類, 小児期の乗り物酔い, 規則的で適量な食事摂取の3因子(遺伝子多型は除く)を用いて多変量解析を行い, 簡便な予測モデルの作成を試みた. その結果, 小児期の乗り物酔いと規則的で適量な食事摂取の2因子が抽出され, 各オッズ比は5.19 (小児期の乗り物酔いがある人(よくあった, しばしばあった)は, ない人(まれにあった, 全くなかった)に比べて5.19倍MOHを合併しやすい), および4.01 (規則的で適量な食事摂取ができていない人は, できている人に比べて4.01倍MOHを合併しやすい)であった(表3). 各因子の $\beta$ 値を用いて, 小児期の乗り物酔い(2点: よくあった, しばしばあった, 0点: まれにあった, 全くなかった), 規則的で適量な食事摂取(1点: できていない, 0点: できている)をそれぞれスコア化した. さらに各患者のスコアを算出し, 0-1点の低リスク群, 2点の中リスク群, 3点の高リスク群に分類したところ, MOHへ移行した患者は各群に12%, 35%, 58%となり, 危険因子を両方持っている片頭痛患者(高リスク群に分類された患者)はMOHへ移行しやすいことが明らかとなった(表4, 図1). なお, 本解析ではうつ病発症とMOH合併との時間関係が不明であったため, 予測モデル作成の際にうつ病の因子を解析に含めていないが, うつ病を持っている頭痛患者であればMOHを合併する可能性が高い<sup>13,14)</sup>. したがって, うつ傾向がある頭痛患者に関しては, 鎮痛薬の服

表3. 多変量解析による MOH 合併関連因子係数の解析

項目	$\beta$	OR	95%信頼区間	P value
小児期の乗り物酔い	1.646	5.185 <sup>a)</sup>	1.218 - 22.068	0.026
規則的で適量な食事摂取	1.390	4.014 <sup>b)</sup>	1.106 - 14.575	0.035

OR: Odds Ratio= $\exp(\beta)$

a) まれにあった、全くなかったに対し、しばしばあった、よくあった

b) できているに対し、できていない

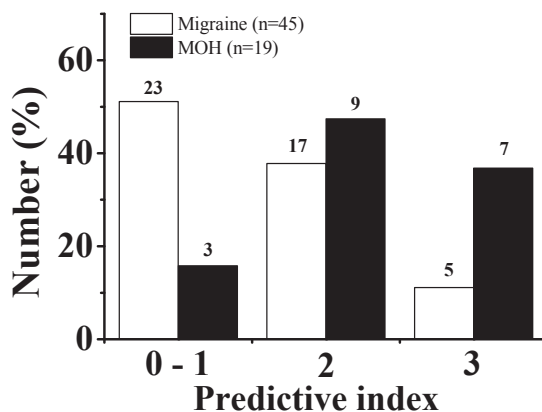


図1 片頭痛患者および薬物乱用頭痛患者の薬物乱用頭痛合併予測係数の分布

薬物乱用頭痛合併予測因子係数 (PI) は下記の計算式により算出した。PI = 2 x 小児期の車酔い (よくあった, しばしばあった) + 1 x 規則的で適量な食事摂取 (できていない)。□は薬物乱用頭痛患者, ■は片頭痛患者。薬物乱用頭痛患者は2.16±0.831, 片頭痛患者は1.16±1.13だった (p<0.001, student's t-test)。

表4. P I 値と患者の分布

P I 値	全患者数	MOH 患者		
		人数	%	P value
3	12	7	58	<0.001
2	26	9	35	
0-1	26	3	12	

薬説明だけでなく、MOH合併予防のための指導も必要であろう。もし、服薬状況の確認により薬物乱用が疑われれば専門医の受診を勧めるべきである<sup>31)</sup>。

再発については、Katsaravaらが前向き研究を行い、1年後の再発率は38%<sup>4)</sup>、4年後の再発率は45%<sup>5)</sup>だったと報告している。興味あることに、もともと持っていた頭痛の種類では片頭痛よりも緊張型頭痛の患者で再発率が高かった<sup>4,5)</sup>。またトリプタンが原因のMOH患者に比べて鎮痛薬が原因のMOH患者で再発率が有意に高かった<sup>4,5)</sup>。本邦での報告はないことから、どのような患者が再発しやすいのか今後、調査する必要があると思われる。

## 治療

慢性頭痛の診療ガイドライン<sup>18)</sup>において、MOHの予防と治療の原則は次の3つが記されている。

- ①原因薬物の中止
- ②薬物中止後に起こる頭痛への対応
- ③予防薬の投与

原因薬物は、漸減よりすぐに完全に中止する方が有効とされている<sup>2)</sup>。しかし、長期にわたり依存してきた薬剤を完全に中止するのは容易ではなく、前述したように頭痛が治っても1年以内に約40%が再発すると報告されている<sup>4,5)</sup>。

薬物中止後に起こる反跳頭痛への対応と予防薬の投与としては、片頭痛を基礎疾患とした場合は、

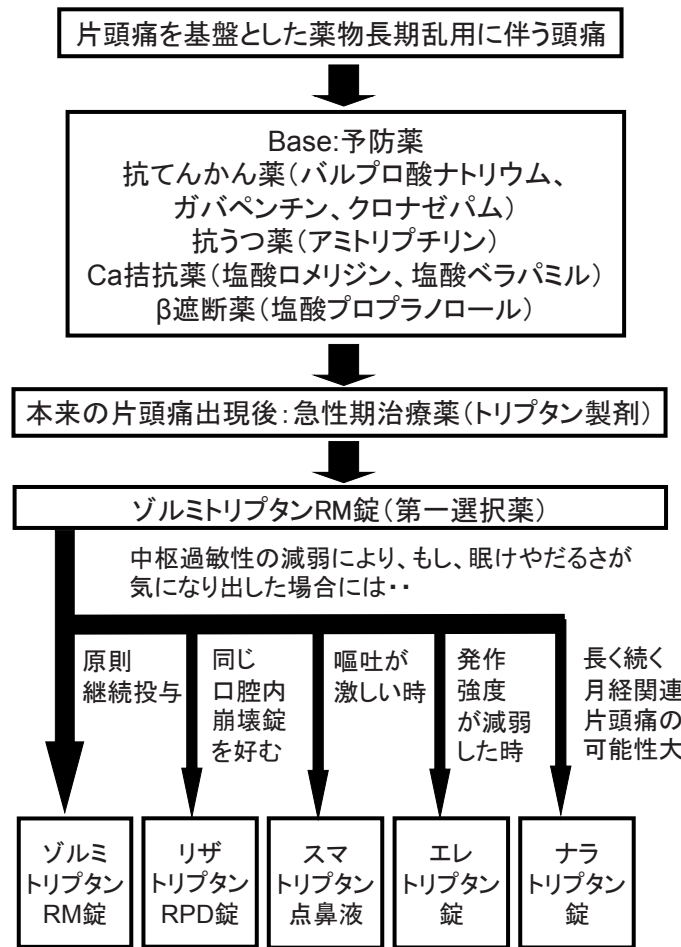


図2 片頭痛を基礎疾患とした薬物乱用頭痛の治療フローチャート (清水俊彦2010)

患者個々に適した予防薬を用いて治療し、本来の片頭痛が出現したら、ゾルミトリプタンRM錠を用いた治療が開始となる。原則はゾルミトリプタンRM錠の継続投与であるが、副作用や片頭痛の随伴症状、発作強度などを考慮して他のトリプタン製剤への変更を考慮する。

塩酸ロメリジンや抗てんかん薬のバルプロ酸ナトリウムを使用する(図2)。

片頭痛発作が出現した際には、トリプタン製剤による治療が行われる<sup>32)</sup>(図2)。MOH治療初期に生じた片頭痛発作に対しては中枢および末梢に作用する比較的強力なゾルミトリプタンが有効なことが多く、第一選択薬となっている<sup>32)</sup>。もしゾルミトリプタン服用による眠気やだるさが前面に出る際には、他のトリプタン製剤への変更を考慮する<sup>32)</sup>。

### セルフメディケーションのサポート

片頭痛患者は働き盛りの20～40歳代に頻度が高いため、病院や診療所を受診せずに薬局・ド

ラッグストアにて市販の鎮痛薬を購入し、自己管理をしている場合が多く<sup>33)</sup>、57%が市販の鎮痛薬で対応していることが明らかにされた。片頭痛にMOHを合併する患者の多くはセルフメディケーションに失敗し、市販の鎮痛薬を過剰服用したために合併する。したがって、薬局・ドラッグストアの薬剤師が、慢性頭痛患者のMOH合併を未然に防ぐために、セルフメディケーションのサポートを行うことは極めて重要である<sup>31)</sup>。薬剤師は患者に鎮痛薬を販売する際には、生活に対する支障度が比較的軽い頭痛患者では市販の鎮痛薬で対処可能であるが、過剰の鎮痛薬使用により、MOHを合併する可能性があることを患者に伝え、注意喚起する必要がある。MOHの原因として最も多

い複合鎮痛薬を月10日以上服用しないように説明することも大切である。前述したようにMOH患者はうつ病の合併率が高い<sup>10,13,14)</sup>、うつ傾向のある患者に対しては特に手厚くサポートを心掛けることが重要である。さらにMOH患者では、生活のリズムが乱れ、規則的な食事の摂取ができていない患者が多いことから<sup>10)</sup>、服薬指導だけでなく生活習慣に関する指導も行うべきである。

### 受診勧奨

月15日以上頭痛頻度、複合鎮痛薬やトリプタン製剤の月10日以上もしくは単一成分の鎮痛薬の月15日以上使用などの治療薬の服用状況、治療薬過剰使用による頭痛の悪化など、MOHが疑われる患者に対しては、病院や診療所などの医療機関への受診勧奨を行う必要がある<sup>31)</sup>。MOHは、原因薬物の服用を中止することで改善が期待できるが、単に中止しても患者は痛みに対する不安から再度市販の鎮痛薬を服用してしまう場合が多いため、頭痛外来など専門の医療機関で患者個々の臨床的背景に合わせた、テーラーメイド治療を行う必要がある。したがって薬剤師はただ単に医療機関への受診を勧めるのではなく、頭痛専門医のいる頭痛外来、神経内科、脳神経外科などへの受診を勧めることが、MOHの治療に重要となってくる。なお、日本頭痛学会認定頭痛専門医<sup>注2)</sup>、日本神経学会認定神経内科専門医<sup>注3)</sup>、日本脳神経外科学会専門医<sup>注4)</sup>は、web上で検索することが可能である。

### 登録販売者との連携

頭痛に用いられる市販の鎮痛薬のほとんどは第2類医薬品であり、登録販売者が販売する機会が多いのが現状である。今後は登録販売者のみの店舗も増えることが予想されることから、慢性頭痛患者やMOH患者に対する登録販売者の適切な対応が重要となってくる<sup>34)</sup>。しかし、登録販売者は

十分な医療教育を受けていないうえに、資格取得後の教育・研修制度も義務化されていないことから、登録販売者では対応しきれない場合、医療上の判断は薬剤師に依頼すべきであり、登録販売者のみの店舗であっても、薬剤師によるサポートが受けられるような環境整備が必要である。

### おわりに

薬局・ドラッグストアでの薬剤師がMOHという疾患を理解し、慢性頭痛患者に対して適切なセルフメディケーションのサポートを行うことで、慢性頭痛患者のMOH合併を予防することができ、また、患者から適切な情報を収集することでMOH患者を判別し、MOHが疑われる患者に対しては、頭痛専門医への受診を勧めることが今後、薬局やドラッグストアの薬剤師にも求められるだろう。解熱性消炎鎮痛剤のロキソニンがOTC薬となったように、トリプタン製剤もOTC化されれば、今後益々頭痛医療において薬剤師がその職能を発揮することが期待される。

### 引用文献

- 1) Diener HC., Limmroth V.: Medication-overuse headache: a worldwide problem., *Lancet Neurol.*, 3, 475-483 (2004)
- 2) Imai N., Kitamura E., Konishi T., et al: Clinical features of probable medication-overuse headache : a retrospective study in Japan., *Cephalalgia*, 27, 1020-1023 (2007)
- 3) Schnider P., Aull S., Baumgartner C., et al.: Long-term outcome of patients with headache and drug abuse after inpatient withdrawal: five year follow-up., *Cephalalgia*, 16, 481-485 (1996)
- 4) Katsarava Z., Limmroth V., Finke HC., et al.: Rates and predictors for relapse in medication overuse headache: A 1-year prospective study., *Neurology*, 60, 1682-1683 (2003)
- 5) Katsarava Z., Muessig M., Dzagnidze A., et al.: Medication overuse headache: rates

注2) 日本頭痛学会認定頭痛専門医  
[http://www.jhsnet.org/ippan\\_senmoni\\_ichiran.htm](http://www.jhsnet.org/ippan_senmoni_ichiran.htm)

注3) 日本神経学会認定神経内科専門医  
<http://www.kktcs.co.jp/jsn-senmon/secure/senmon.aspx>

注4) 日本脳神経外科学会専門医  
[http://jns.umin.ac.jp/public/pub\\_all/senmoni.html](http://jns.umin.ac.jp/public/pub_all/senmoni.html)

- and predictors for relapse in a 4-year prospective study., *Cephalalgia*, 25, 12-15 (2005)
- 6) Pascual J., Colas R., Castillo J.: Epidemiology of chronic daily headache., *Curr. Pain Headache Rep.*, 6, 529-536 (2001)
  - 7) Wang SJ. : Epidemiology of migraine and other types of headache in Asia., *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*, 2, 104-108 (2003)
  - 8) Lantéri-Minet M., Auray JP., El Hasnaoui A., et al.: Prevalence and description of chronic daily headache in the general population in France., *Pain*, 102, 143-149 (2003)
  - 9) Lance F., Parkes C., Wilkinson M.: Does analgesic abuse cause headaches de novo?, *Headache*, 28, 61-62 (1988)
  - 10) Onaya T., Ishii M., Katoh H., et al.: Predictive index for the onset of medication overuse headache in migraine patients., *Neurol. Sci.*, in press.
  - 11) Diener HC., Limmroth V.: Medication-overuse headache: a worldwide problem., *Lancet Neurol.*, 3, 475-483 (2004)
  - 12) Linton-Dahlof P., Linde M., Dahlof C.: Withdrawal therapy improves chronic daily headache associated with long-term misuse of headache medication: a retrospective study., *Cephalalgia*, 20, 658-662 (2000)
  - 13) Kaji Y., Hirata K.: Characteristics of mood disorders in Japanese patients with medication-overuse headache., *Intern. Med.*, 48, 981-986 (2009)
  - 14) Kanki R., Nagaseki Y., Sakai F.: Medication-overuse headache in Japan., *Cephalalgia*, 28, 1227-1228 (2008)
  - 15) 内藤結花, 石井正和, 川名慶治, 他: 頭痛患者のセルフメディケーションにおける保険薬局薬剤師の役割, *薬学雑誌*, 129, 735-740 (2009)
  - 16) 石井正和, 飯塚亮太, 内藤結花, 他: 薬局・薬店での薬物乱用頭痛患者に対する薬剤師の役割, *薬局薬学*, 3, 62-69 (2011)
  - 17) Bigal, M.E., Lipton, R.B.: Overuse of acute migraine medications and migraine chronification., *Curr. Pain Headache Rep.*, 2009, 13, 301-307 (2009)
  - 18) 日本頭痛学会: 慢性頭痛の診療ガイドライン, 医学書院, 東京, 2006
  - 19) Meskunas, CA., Tepper, SJ., Rapoport, AM., et al.: Medications associated with probable medication overuse headache reported in a tertiary care headache center over a 15-year period., *Headache*, 46, 766-772 (2006)
  - 20) Bigal ME., Rapoport AM., Sheftell FD., et al.: Transformed migraine and medication overuse in a tertiary headache centre - clinical characteristics and treatment outcomes., *Cephalalgia*, 24, 483-490 (2004)
  - 21) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition., *Cephalalgia*, 24 Suppl 1, 9-160 (2004)
  - 22) Headache Classification Committee, Olesen, J., Bousser, MG., Diener, HC., et al.: New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine., *Cephalalgia*, 26, 742-746 (2006)
  - 23) Calabresi P., Cupini LM.: Medication-overuse headache: similarities with drug addiction., *Trends Pharmacol Sci*, 26, 62-68 (2005)
  - 24) Spierings EL., Ranke AH., Honkoop PC.: Precipitating and aggravating factors of migraine versus tension-type headache., *Headache*, 41, 554-558 (2001)
  - 25) Blount BC., Mack MM., Wehr CM., et al.: Folate deficiency causes uracil misincorporation into human DNA and chromosome breakage: implications for cancer and neuronal damage., *Proc. Natl.*



- Acad. Sci. USA, 94, 3290–3295 (1997)
- 26) Miller A.L.: The methylation, neurotransmitter, and antioxidant connections between folate and depression., *Altern. Med. Rev.*, 13, 216-226 (2008)
- 27) Ishii M., Shimizu S., Yamamoto T., et al.: Possible role of BH4 as one of the cell defense system against reactive oxygen species-induced toxicity., *Recent Res. Devel. Life Sci.*, 1, 195-202 (2003)
- 28) de Bree A., Verschuren W.M., Bjorke-Monsen A.L., et al.: Effect of the methylenetetrahydrofolate reductase 677C->T mutation on the relations among folate intake and plasma folate and homocysteine concentrations in a general population sample., *Am J Clin Nutr* 77, 687-693 (2003)
- 29) Gilbody S., Lewis S., Lightfoot T.: Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) genetic polymorphisms and psychiatric disorders: a HuGE review. *Am. J. Epidemiol.*, 165, 1-13 (2007)
- 30) Peerbooms O.L., van Os J., Drukker M., et al.: Meta-analysis of MTHFR gene variants in schizophrenia, bipolar disorder and unipolar depressive disorder: evidence for a common genetic vulnerability? *Brain Behav. Immun.*, 25, 1530-1543 (2011)
- 31) 内藤結花, 石井正和, 清水俊一, 5154他: 頭痛医療における薬剤師の役割: セルフメディケーションのサポートと医療連携の必要性, *和大学薬学雑誌*, 2, 31-38 (2011)
- 32) 清水俊彦: 頭痛薬の使い方と薬物乱用頭痛, *臨床と研究*, 87, 1056-1062 (2010)
- 33) Takeshima T., Ishizaki K., Fukuhara Y., et al: Population-based door-to-door survey of migraine in Japan: the daisen study., *Headache*, 44, 8-19 (2004)
- 34) 飯塚亮太, 石井正和, 長嶺 歩, 他: 頭痛患者のセルフメディケーションにおける登録販売者の対応の現状, *昭和大学薬学雑誌*, 1, 213-221 (2010)

## Management of Pharmacist in Community Pharmacies and Drugstores for Patients with Medication – Overuse Headache

Tomomi Onaya<sup>1,2)</sup>, Masakazu Ishii<sup>1)</sup>\*, Hiroataka Katoh<sup>3)</sup>, Yuji Kiuchi<sup>4)</sup>  
Hideyo Kasai<sup>3)</sup>, Mitsuru Kawamura<sup>3)</sup>, Shunichi Shimizu<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Pathophysiology, and <sup>4)</sup> Center of Pharmaceutical Education, School of Pharmacy, Showa University, Tokyo 142-8555, Japan

<sup>2)</sup> Department of Pharmacy, Gunma University Hospital, Gunma 371-8511, Japan

<sup>3)</sup> Department of Neurology, Showa University School of Medicine, Tokyo 142 – 8666, Japan

### Summary

Medication overuse headache (MOH), one of chronic headache, is particularly caused by medication overuse such as ergotamine, triptan, opioid and/or analgesic in patients with migraine or tension-type headache. In Japan, a lot of MOH patients overused combination analgesics of the over-the-counter (OTC) drugs. Since almost patients with MOH get the combination analgesics of OTC drugs in a community pharmacy or drugstore, it is important that pharmacists facilitate the choices of patients with headache in self-medication with OTC drugs or encourage the patients to consult a hospital or clinic. Especially, pharmacists should encourage the patients with MOH or with probable MOH to consult headache specialists. In this review, we introduced the role of pharmacists for the treatment with patients with MOH. Moreover, for pharmacists in the community pharmacy or drugstore, we showed the prognosis index for the onset of MOH.

Key words : medication overuse headache, pharmacist, over-the-counter drugs

Received 27 March 2012 ; accepted 18 May 2012